Aus der Universitäts-Poliklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. M. Bürger.

Über die insulinzerstörenden Kräfte im Blut in ihrer Abhängigkeit vom Alter.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn

*

Vorgelegt am 24. November 1937

von

Alfons Janning
aus Wittlich.

BONN 1938
Anton Brand, Bonn

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Bürger.
Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Die Entdeckung des Pankreasdiabetes durch Minkowski und v. Mehring 1889 hatte als unmittelbare Folgerung zugleich die Bildungsstätte des Insulins angezeigt. Erst 1921, 3 Jahrzehnte später, gelang es den Torontoer Forschern Banting und Best die antidiabetische Komponente aus der Bauchspeicheldrüse darzustellen. Zahlreich waren seit Minkowski's großer Entdeckung die Versuche, das antidiabetische Hormon in seiner wirksamen Form dem Pankreas zu entziehen. Minkowski selbst, nach ihm Gley, Blumenthal, Scott und Zuelzer sahen keine befriedigenden Ergebnisse ihrer Arbeiten. Banting und Best war es vorbehalten, die richtige Erkenntnis zu gewinnen, daß die enteralen Fermente der Bauchspeicheldrüse den vorausgegangenen Forschungsarbeiten den Erfolg vereitelt hatten, da durch sie die blutzuckersenkende Wirkung aufgehoben, das Hormon demnach zerstört worden war. Eine Labilität des Insulins bestimmten Fermenten oder fermentähnlichen Stoffen gegenüber war erwiesen.

Die Tatsache, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der Diabetiker ein morphologisch normales Pankreas, dies besonders in Bezug des Inselapparates, aufweisen und daß bei nichtdiabetischen Individuen die gleichen Veränderungen des Pankreas sich zeigten wie bei Diabetikern, gab anderen Faktoren für das Auftreten der Zuckerkrankheit Bedeutung. Neben der genuinen Form findet sich der Diabetes sehr häufig als Folgeerscheinung im Anschluß an andere Erkrankungen. Symptomatische Glykosurien bei Basedow und Hypophysenerkrankungen waren zunächst bekannt. Als sekundäre Gefäßerkrankung ist der Diabetes bei Arteriosklerose aufzufassen. Zum Auftreten der Zuckerkrankheit können besonders auch vorangegangene Erkrankungen des Gallenpankreassystems führen.

Die Annahme eines Hyperglykämie erzeugenden Faktors im Blut gewinnt durch die Untersuchungen von L. Képinov

und S. Petit-Dutaillis (1) Beachtung. Bekannte Mengen Blut wurden von der carotis diabetischer Hunde zur jugularis normaler Hunde transfundiert. Die Blutzuckerkurve des das diabetische Blut empfangenden Normaltieres zeigt nach der Transfusion einen Aufstieg, der schnell wieder verschwindet. Nunmehr erfolgt eine 2te Phase von länger anhaltender Hyperglykämie, die bei der Transfusion normalen oder mit Zucker angereicherten Blutes nicht auftrat. Da diese hyperglykämischen Phänomene durch das Insulin-Übermaß bei den Normal-Hunden leicht verhüllt werden, wurde mit Tieren gearbeitet, deren zuckerregulatorische Kraft durch eine teilweise ausgeführte Pankreasexstirpation vermindert worden war. Obwohl diese Implantat-Hunde eine Sekretionsinsuffizienz des Pankreashormons aufweisen, bleiben sie zur Regulation erhöhter Zuckermengen fähig, wie die Transfusion mit Zucker angereichertem Blute zeigte. Demnach sieht die stärker auftretende Erscheinung der Hyperglykämie nach der Transfusion des diabetischen Blutes bei den Implantat-Hunden ihre Ursache nicht in der Verminderung der Pankreassekretion. Die passive Hyperglykämie der 1ten Phase wird durch den mit dem diabetischen Blut zugeführten Zucker erklärt. Das schnelle Sinken der Zuckerkurve zeigt sodann die Zerstörung dieses transfundierten Zuckers an. Die aktive Hyperglykämie der 2ten Phase, die meist größer als die passive des 1ten Auftretens ist, deutet auf die Anwesenheit eines besonderen Hyperglykämie erzeugenden Faktors. Transfusionen diabetischen Blutes, dessen Zuckergehalt durch eine vorhergehende Insulininjektion zur Norm gebracht war, riefen eine passive Hyperglykämie nicht hervor, während die aktive Hyperglykämie deutlich auftrat. Extraktionsversuche konnten aus dem diabetischen Tierblut gegenüber dem Normalblut einen Stoff isolieren, der eine Steigerung des Blutzuckerspiegels erzeugte. Durch diese Versuche konnte die Annahme weiterhin bestätigt werden, daß ein Diabetes nicht nur durch den Mangel des Insulins zur Entstehung kommt, daß vielmehr ein anderer Faktor an der Erzeugung der Hyperglykämie mitwirkt.

Diese angeführten Feststellungen legten die Frage der Zerstörung des in normalen Mengen gebildeten Insulins nahe. Die Darstellung des kristallinischen, d. h. von dem hyperglykämischen Prinzip der Handelsinsuline freien Insulins im Laboratorium von Bürger gab die Möglichkeit zu weiteren in der angegebenen Fragestellung liegenden Forschungen.

Nach Arbeiten über kristallinisches Insulin von Bürger und Kohl[2] hat sich gezeigt, daß im Blut Kräfte vorhanden sind, die dem Insulin seine Wirkung nehmen, das Hormon inaktivieren oder zerstören. Die Wirkung des Insulins nach intravenöser Injektion blieb bei abgedrosselter Extremitätenmuskulatur aus, auch wenn nach 1-stündiger Zirkulationsunterbrechung die Durchblutung wieder freigegeben wurde, obwohl die Wirksamkeit einer zweiten Insulininjektion die Intaktheit der Muskulatur als Stoffwechselapparat deutlich bewies. Es konnte festgestellt werden, daß gleiche Insulinmengen um so mehr in ihrem Blutzuckersenkungseffekt abgeschwächt wurden, je länger sie mit lebendem Blut in Berührung gekommen waren. Untersuchungen mit überlebendem Blut ergaben entsprechende Beeinflussung auf die Insulinwirkung. Dabei erwies sich die insulinzerstörende Kraft des Gesamtblutes von stärkerer Intensität als die des Serums. Blut von Leukämikern mit hohem Leukozytengehalt erhöhte die insulinzerstörende Kraft noch bedeutend, um im Laufe der Behandlung mit sinkender Leukozytenzahl wieder abzunehmen. Diese Tatsache legte die Annahme nahe, daß die proteolytischen Fermente der Leukozyten einen wirksamen Faktor der I. Z. K. des Blutes darstellen.

Die im folgenden niedergelegten Versuchsreihen wurden unter dem Gesichtspunkte durchgeführt, die physiologische Breite der insulinzerstörenden Kräfte von Normalblut gesunder Individuen mit normaler Leukozytenzahl in ihrer Abhängigkeit vom Alter festzustellen.

Versuchsanordnung.

Zur Versuchsanordnung wurde als Insulinpräparat das im Laboratorium von Bürger hergestellte kristallisierte Insulin „Bonn“ benutzt.

Normales menschliches Blut wurde nach der Entnahme unter sterilen Bedingungen defibriniert und mit bekannten Mengen des kristallisierten Insulins, das in einem Phosphatpuffergemisch von pH = 7,34 gelöst wurde, in Kontakt gebracht und bei 37° C unter Luftabschluß der Einwirkung unterzogen. Nach verschieden langer Kontaktdauer des Insulins mit dem Blut wurde das Gemisch Kaninchen, die als Testtiere Verwendung fanden, intraperitoneal injiziert und die Wirkung auf den Blutzucker beobachtet. Bedingende Voraussetzung war die Forderung, daß die Leukozytenzahl des bei den Versuchen benutzten Blutes, das möglichst nüchternen Blutspendern entnommen wurde, sich im Bereich der Norm hielt. Ebenso bewegte sich der Blutzuckerspiegel innerhalb der physiologischen Schwankung. Die temporäre Wirksamkeit des Insulins in der Phosphatpufferlösung zeigten Leerversuche, die die Haltbarkeit der Insulinlösung über längere Zeit bestätigten. Eine nach 52 Stunden injizierte Insulin-Phosphatpufferlösung ergab einen Blutzuckersenkungseffekt von 65 %.

Jeglicher zersetzende Einfluß durch Bakterien wurde durch strengste Sterilität der Versuchsvorbereitung ausgeschlossen. Die Prüfung des Blutinsulingemisches durch Übertragung auf Nährböden zeigte nie Kulturenbildung an.

Methodisches Vorgehen.

Das menschliche Blut wurde durch Venenpunktion unter sterilen Bedingungen in einem Gefäß aufgefangen, welches in einem Wasserbad auf der Temperatur von 37° C gehalten wird. Durch vorsichtiges Rühren mit einem Glasstab wird das Blut defibriniert. Zuvor wurde das kristallinische Insulin „Bonn“

derart in der Phosphatpufferlösung von pH = 7,34 gelöst, daß 40 γ des Insulins in 0,5 cm^3 Pufferlösung dosiert waren und in dieser Menge in kleine Gläschen gebracht. Von dem defibrinierten Blut wurden je 4 cm^3 mit dem gelösten Insulin gemischt. Dieses Blut — Insulin — Gemisch wurde im Brutschrank bei 37° C unter Luftabschluß aufbewahrt. Nach Ablauf bestimmter Kontaktstunden wird das zu prüfende Gemisch Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 2 kg intraperitoneal injiziert und die Wirkung aus dem Verhalten des Blutzuckers bei den Versuchstieren niedergelegt. Die injizierte Menge des Blut — Insulin — Gemisches wurde dem Gewicht des betreffenden Versuchstieres entsprechend bei Schwankungen über 100 g des als 2 kg festgesetzten Ausgangsgewichtes angepaßt. Die Tiere wurden 12 — 24 Stunden nach der letzten Fütterung verwendet. Nach der intraperitonealen Injektion wurde halbstündlich mit der Pipette Blut entnommen. Durch Betupfung mit Xylol wurde eine Erweiterung der Ohrvenen erreicht und die Tiere ungefesselt den Versuchen unterzogen, um jede Erregung aufs Geringste zu beschränken. Der Blutzucker wurde nach Hagedorn-Jensen bestimmt und bei allen Versuchen Doppelbestimmungen gemacht.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Der Ablauf der Kaninchen — Blutzuckerkurve gibt die Deutung der insulinzerstörenden Kraft durch das Verhalten des Insulineffektes. Ihre graphische Darstellung zeigt sichtlichen Ausdruck der genannten Wirkung. Tabelle I bringt die Zusammenstellung einer Versuchsreihe, die in Abb. I kurvenbildlich ausgewertet wurde. Die Wirkung der nach bestimmten angegebenen Kontaktstunden injizierten Blut — Insulin — Gemische kommt in charakteristischer Weise zur Darstellung. Bei der Kontaktdauer von 15-, 17-, 19-, 20- und 22 Stunden tritt deutlich der Blutzuckersenkungseffekt ein. Er

findet sich in ausgesprochener Art bereits nach der ersten halben Stunde der Injektion, übertönt so den auf das Tier ausgeübten Injektionsreiz. Nach der zweiten halben Stunde läßt der Insulineffekt noch einen tieferen Wert auftreten, der nach den beiden folgenden Halbstunden langsam wieder ansteigt, um den Ausgangswert jedoch nicht zu erreichen und demnach noch nach 2 Stunden eine Blutzuckersenkung anzuzeigen. Nach der Injektion des 23 Stunden gehaltenen Gemisches tritt die Senkung in bedeutend geringerer Auswirkung auf. Das noch vorhandene wirksame Insulin kann nach der 1ten Halbstunde die in Verfolg der Injektion in Erscheinung tretende leichte Hyperglykämie nicht mehr bezwingen. Der Wert der zweiten Halbstunde läßt eine Insulinwirkung jedoch deutlich erkennen, um dann wieder den Ausgangswert einzunehmen. Das 24 Stundengemisch weist keine Blutzuckersenkung mehr auf. Dies wird durch das 26-Stundengemisch noch in ausgeprägterer Form bestätigt. Demnach hat in der 24ten Stunde die insulinzerstörende Kraft des Blutes ihre volle Wirkung erreicht, das Insulin also unwirksam gemacht. Da die individuelle Empfindlichkeit der Kaninchen für das Insulin verschieden ist, tritt eine ausgesprochene kontinuierliche Abnahme der Senkungsdifferenz mit Zunahme der Kontaktstundenzahl nicht auf, was auch den übrigen Versuchen zu entnehmen ist. Als Insulinwirkung wurde in Verfolg der Untersuchungen eine Blutzuckersenkung bis zu 6 mg% gewertet. Zu bemerken ist, daß bei der erwähnten Empfindlichkeit der Versuchstiere dem Insulin gegenüber unklare Werte, wie sie Tab. 4 Vers. V,I und Tab. 6 Vers. III,I mit einer Senkung von 5 bzw. 4 mg% zeigen, nicht als inaktiviert aufgefaßt wurden, da bei den folgenden Kontaktstunden noch eine Senkung klar in Erscheinung trat.

Tabelle 1

Blutspender: J. A. ♂. Alter 24 Jahre. Leuco: 5800. 40 γ kristallinisches Insulin „Bonn" in 0,5 cm³ Phosphatpufferlösung + 4 cm³ defibriniertes Normalblut bei 37° C gehalten.

Kaninchen Nr.		72	78	76	70	85	82	60	84
Kaninchen Gewicht in g		1950	2100	2100	2050	1980	1950	1980	2000
Blut + Insulin-Dosis in cm³		4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Kontaktdauer Insulin + Blut i. Std.		15	17	19	20	22	23	24	26
		Blutzucker in mg%							
Vor der intraperitonealen Injektion		101	100	100	96	96	97	105	103
Nach der intraperitonealen Injektion des Blut-Insulin-Gemisches	½ h	92	80	96	95	74	98	110	114
	1 h	86	76	92	80	66	86	104	114
	1½ h	90	73	92	86	66	95	102	110
	2 h	94	82	94	87	74	100	102	116
Senkungsdifferenz		15	27	8	10	30	11*	—	—
Insulinzerstörungseffekt		0	0	0	0	0	0	+	+

Die gegebene Problemstellung einer Abhängigkeit der insulinzerstörenden Kräfte vom Alter erforderte die Durchführung der Versuche von Normalblut gesunder Blutspender, die in möglichst großer Altersbreite erfaßt wurden. In Reihenuntersuchungen wurde das Blut von 14-jährigen bis 84-jährigen Individuen auf ihre insulinzerstörenden Kräfte hin geprüft. Die Darstellung der Versuche bringen die Tabellen 2 bis 6. Die nach verschiedenen Kontaktstunden ausgeführten Injektionen der Blut — Insulin — Gemische erfolgte in Intervallen von meist 3 bis 5 Stunden.

Kurvenbild 1

Graphische Darstellung der Tabelle 1.

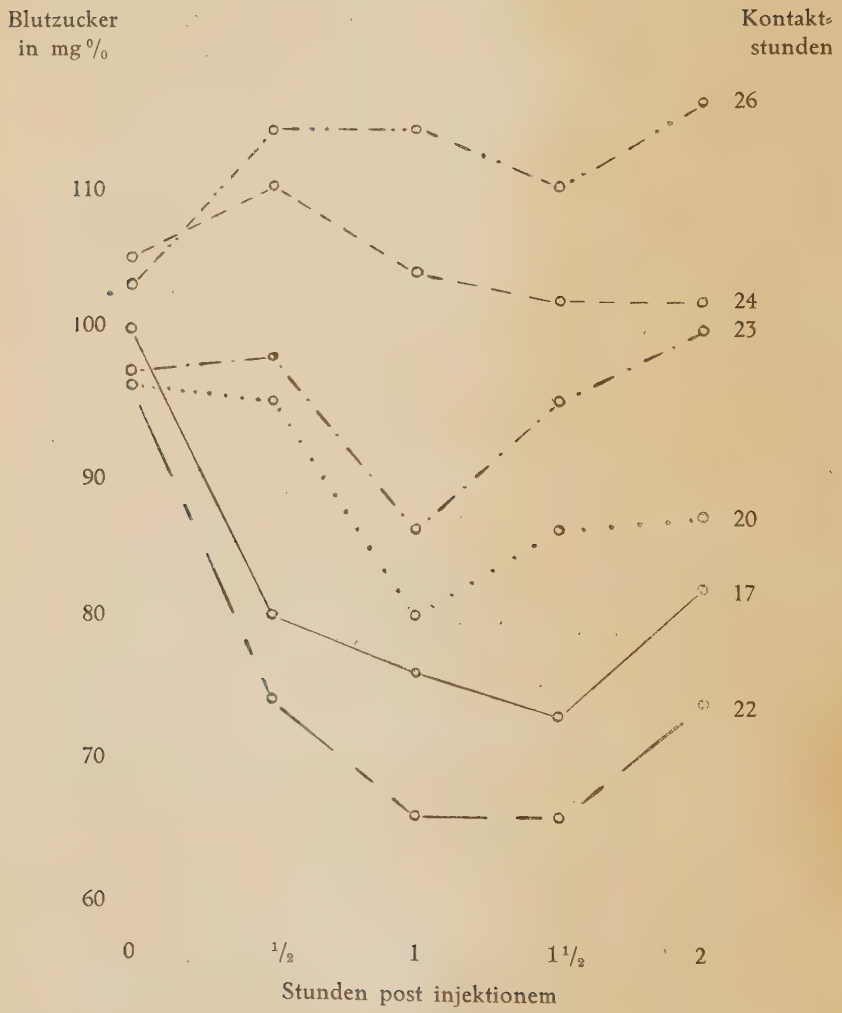


Tabelle 2

Blutspender	♂ Alter: 14 Jahre F. W. Leuco: 7400				♂ Alter: 16 Jahre D. F. Leuco: 6600				♂ Alter: 15 Jahre G. A. Leuco: 6400				♂ Alter: 15 Jahre S. R Leuco: 7400				♂ Alter: 13 Jahre P. W. Leuco: 7500			
Kaninchen Nr.	131	141	123	125	140	45	47	50	506	507	508	509	11	10	144	44	15	16	17	18
Kaninchen-Gewicht in g	1950	1850	2100	2100	1900	1650	2100	1960	2100	1850	1650	2100	2050	2100	2000	1950	2050	2100	1850	1650
Blut + Insulin-Dosis in cm^3	4,5	4,2	4,5	4,5	4,5	3,7	4,5	4,5	4,5	4,2	3,7	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,2	3,7
Kontaktdauer Insulin + Blut i. Std.	15	19	26	30	20	24	28	32	15	20	25	30	20	24	28	32	13	18	24	28
Blutzucker in mg%																				
Vor der intraperitonealen Injektion	100	108	106	88	104	95	103	90	104	86	110	107	103	98	110	106	105	88	95	112
Nach der intraperitonealen Injektion des Blut-Insulin-Gemisches $\frac{1}{2}$ h	91	109	95	92	103	97	81	97	96	78	107	117	94	97	110	117	101	81	79	116
1 h	91	107	77	88	104	88	80	93	86	69	107	103	86	90	105	118	98	85	79	102
$1\frac{1}{2}$ h	82	95	76	85	102	90	81	100	86	71	99	85	87	88	107	117	98	88	86	105
2 h	83	100	80	99	97	95	89	107	86	78	100	87	89	94	99	118	101	96	88	104
Senkungsdifferenz	18	13	28	—	7	7	23	—	18	17	11	22	17	10	11	—	7	7	16	10
Insulinzerstörungseffekt	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0

Tabelle 3

Blutspender	♂ Alter: 14 Jahre P. H. Leuco: 6200				♂ Alter: 32 Jahre B. O. Leuco: 6200				♂ Alter: 39 Jahre N. N. Leuco: 6800			♂ Alter: 35 Jahre P. F. Leuco: 6500				♂ Alter: 49 Jahre E. F. Leuco: 6500		
Kaninchen Nr.	35	13	12	14	146	148	147	145	20	21	22	33	37	38	39	79	80	81
Kaninchen-Gewicht in g	1950	2050	2000	1500	2100	2100	1750	2100	2020	1880	1860	1930	1880	2050	1980	1850	1940	2100
Blut + Insulin-Dosis in cm^3	4,5	4,5	4,5	3,4	4,5	4,5	3,9	4,5	4,5	4,5	4,2	4,5	4,3	4,5	4,5	4,2	4,5	4,5
Kontaktdauer Insulin + Blut in Std.	15	17	21	26	14	16	20	24	12	16	24	15	21	25	28	18	22	26
Blutzucker in mg%																		
Vor der intraperitonealen Injektion	107	112	96	100	105	90	102	87	97	116	112	103	99	93	101	108	99	97
Nach der intraperitonealen Injektion des Blut-Insulin-Gemisches ½ h	99	113	85	116	95	99	140	93	95	110	128	98	97	101	110	103	93	112
1 h	85	105	81	97	86	111	133	82	88	103	122	88	93	94	104	96	87	110
1½ h	93	103	83	98	100	118	—	100	93	105	125	87	92	97	98	98	84	104
2 h	100	107	92	97	95	116	—	98	100	117	127	90	88	90	106	100	85	99
Senkungsdifferenz	22	9	15	—	19	—	—	—	9	13	—	16	11	—	—	12	15	—
Insulinzerstörungseffekt	0	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	0	+	+	0	0	+

Tabelle 4

Blutspender	♀ Alter: 48 Jahre B. E. Leuco: 6800				♀ Alter: 44 Jahre L. F. Leuco: 6800				♀ Alter: 43 Jahre B. E. Leuco: 6400			♂ Alter: 46 Jahre S. W. Leuco: 6900				♂ Alter: 57 Jahre W. A. Leuco: 6700		
Kaninchen Nr.	55	63	57	56	48	49	46	43	75	74	71	24	27	25	25	29	32	26
Kaninchen Gewicht in g	1650	1550	1650	2100	1550	1600	1900	2100	1850	2050	2120	2050	1850	1900	1950	2050	1750	2100
Blut + Insulin-Dosis in cm^3	3,7	3,4	3,7	4,5	3,4	3,6	4,5	4,5	4,2	4,5	4,5	4,5	4,2	4,5	4,5	4,5	3,9	4,5
Kontaktdauer Insulin + Blut in Std.	15	18	21	25	15	18	22	24	18	21	25	14	16	20	24	15	18	23
Blutzucker in mg%																		
Vor der intraperitonealen Injektion	105	103	111	93	120	100	116	83	100	100	98	106	98	106	96	103	94	110
Nach der intraperitonealen Injektion des Blut-Insulin-Gemisches ½ h	102	102	121	126	103	94	85	85	80	109	106	105	93	105	104	101	85	137
1 h	94	98	112	117	112	85	80	82	74	102	103	93	87	100	97	98	64	127
1½ h	100	94	114	107	114	96	95	84	74	100	98	99	89	98	100	103	69	133
2 h	105	102	112	109	119	96	99	86	72	98	104	95	91	104	94	107	—	133
Senkungsdifferenz	11	11	—	—	17	15	36	—	28	—	—	13	11	8	—	5	30	—
Insulinzerstörungseffekt	0	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	0	0	0	+	0	0	+

Tabelle 5

Blutspender	♂ Alter: 59 Jahre K. J. Leuco: 8200				♂ Alter: 59 Jahre O. T. Leuco: 6000			♂ Alter: 53 Jahre F. W. Leuco: 6800				♂ Alter: 60 Jahre W. W. Leueo: 6200				♂ Alter: 52 Jahre B. J. Leuco: 6800		
Kaninchen Nr.	510	511	514	512	6	7	8	30	34	31	36	217	201	202	203	44	42	40
Kaninchen Gewicht in g	2050	1550	2100	1650	2020	1850	7700	1850	1930	1950	1550	1950	1950	1500	2100	1550	1500	1550
Blut + Insulin-Dosis in cm^3	4,5	3,4	4,5	3,7	4,5	4,2	3,9	4,2	4,5	4,5	3,4	4,5	4,5	3,4	4,5	3,4	3,4	3,4
Kontaktdauer Insulin + Blut in Std.	15	18	21	24	15	21	28	14	16	20	26	15	18	22	26	15	18	24
Blutzucker in mg%																		
Vor der intraperitonealen Injektion	109	116	94	94	108	129	99	94	114	102	92	116	104	105	96	114	116	102
Nach der intraperitonealen Injektion des Blut-Insulin-Gemisches $\frac{1}{2}$ h	104	145	119	106	85	99	107	64	85	71	95	111	93	97	95	100	116	116
1 h	93	155	94	89	81	74	99	73	98	70	90	86	86	76	94	105	65	111
$1\frac{1}{2}$ h	91	149	94	91	90	65	108	76	85	64	94	84	95	76	97	94	60	98
2 h	85	129	96	98	90	72	96	63	85	73	91	79	105	74	120	80	66	98
Senkungsdifferenz	24	—	—	—	27	42	—	36	29	38	—	37	18	31	—	34	54	—
Insulinzerstörungseffekt	0	+	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	+

Tabelle 6

Blutspender	♂ Alter: 83 Jahre H. P: Leuco: 6400				♂ Alter: 64 J. H. H. Leuco: 6400			♂ Alter: 78 Jahre F. A. Leuco: 5800				♂ Alter: 71 J. G. T. Leuco: 6900			♂ Alter: 84 Jahre K. P. Leuco: 6100				♀ Alter: 66 J. W. E. Leuco: 6400		
Kaninchen Nr.	59	65	61	62	23	64	66	54	58	53	100	19	51	52	68	69	67	73	83	78	77
Kaninchen-Gewicht in g	1850	2000	1980	2000	1500	1650	1550	1850	2050	1750	1950	1850	1650	1550	1750	2050	1950	2100	2050	1950	2050
Blut + Insulin-Dosis in cm^3	4,2	4,5	4,5	4,5	3,4	3,7	3,4	4,2	4,5	3,9	4,5	4,2	3,7	3,4	3,9	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Kontaktdauer Insulin + Blut in Std.	14	17	20	24	15	18	26	14	17	20	24	12	20	24	15	18	22	26	15	18	22
Blutzucker in mg%																					
Vor der intraperitonealen Injektion	114	109	99	112	123	105	77	109	98	110	99	120	80	84	115	98	124	128	102	96	112
Nach der intraperitonealen Injektion des Blut-Insulin-Gemisches ½ h	114	112	108	125	116	119	85	107	89	110	108	100	64	85	96	103	130	144	98	96	146
1 h	107	114	99	113	112	112	80	106	93	111	106	85	60	83	85	105	123	124	96	91	148
1½ h	107	109	97	115	109	102	78	105	80	109	103	96	61	84	91	93	121	129	97	94	139
2 h	110	114	97	118	115	105	83	107	93	108	105	87	60	87	87	93	137	123	99	110	137
Senkungsdifferenz	7	—	—	—	14	—	—	4	18	—	—	35	20	—	30	—	—	—	6	—	—
Insulinzerstörungseffekt	0	+	+	+	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+

In den Tabellen 7 bis 12 wurden die Ergebnisse der Versuche*) nach Dezennien geordnet und jeweils der Mittelwert der Inaktivierungsstunden errechnet. Es ergab sich bei den Jugendlichen unter 20 Jahren ein Durchschnittswert von 28 Stunden. Bei dem folgenden Jahrzehnt der zur Untersuchung herangezogenen Individuen sinkt der Wert auf 22 Stunden. In den Lebensjahrzehnten der Erwachsenen bleibt dieser Wert als Konstante zwischen der 21. und 22. Stunde erhalten. Über 60 Jahre stellt sich die Tendenz zu einem früheren Eintritt der Inaktivierungsstunde ein, die im hohen Alter besonders deutlich wird, einen Mittelwert von 18 Stunden zeigt, um aber unter einen Wert von 15 Stunden nicht abzusinken.

Tabelle 7

Wirkung der insulinzerstörenden Kräfte bei Blutspendern unter 20 Jahren.

Geschlecht	Alter	Leuco	Stunde der Inaktivierung
♂	14	7400	26–30
♂	15	6400	30
♂	13	7500	28
♂	16	6600	28–32
♂	15	7400	28–32
♂	14	6200	21–26

Mittelwert: 28,3. Stunde

Tabelle 8

Wirkung der insulinzerstörenden Kräfte bei Blutspendern zwischen 21–30 Jahren.

Geschlecht	Alter	Leuco	Stunde der Inaktivierung
♂	24	5800	24
♂	25	normal	16–21
♂	25	6000	24–30
♀	27	7200	21–23
♂	26	6600	14–16
♀	25	6200	15–18

Mittelwert: 22. Stunde.

*) 10 Versuche wurden Arbeiten von Kohl und Selbach entnommen.

Tabelle: 9

Wirkung der insulinzerstörenden Kräfte bei Blutspendern zwischen 31—40 Jahren.

Geschlecht	Alter	Leuco	Stunde der Inaktivierung
♂	32	7000	14—16
♂	37	6500	20—22
♂	33	7200	16—20
♂	36	6400	17—22
♂	39	6800	16—24
♂	35	6500	21—25

Mittelwert: 21,1. Stunde.

Tabelle: 10

Wirkung der insulinzerstörenden Kräfte bei Blutspendern zwischen 41—50 Jahren.

Geschlecht	Alter	Leuco	Stunde der Inaktivierung
♀	48	6900	18—21
♀	44	6800	22—24
♂	46	6900	20—24
♀	42	normal	18—22
♀	43	6400	18—21
♂	49	6500	22—26

Mittelwert: 21,3. Stunde.

Tabelle 11

Wirkung der insulinzerstörenden Kräfte bei Blutspendern zwischen 51—60 Jahren.

Geschlecht	Alter	Leuco	Stunde der Inaktivierung
♂	52	6800	18—24
♂	53	6800	20—26
♂	59	8200	15—18
♂	59	6000	21—23
♂	57	6700	18—23
♂	60	6200	22—26
♀	51	5200	22—24

Mittelwert: 21,4. Stunde.

Tabelle 12

Wirkung der insulinzerstörenden Kräfte bei Blutspendern über 60 Jahren.

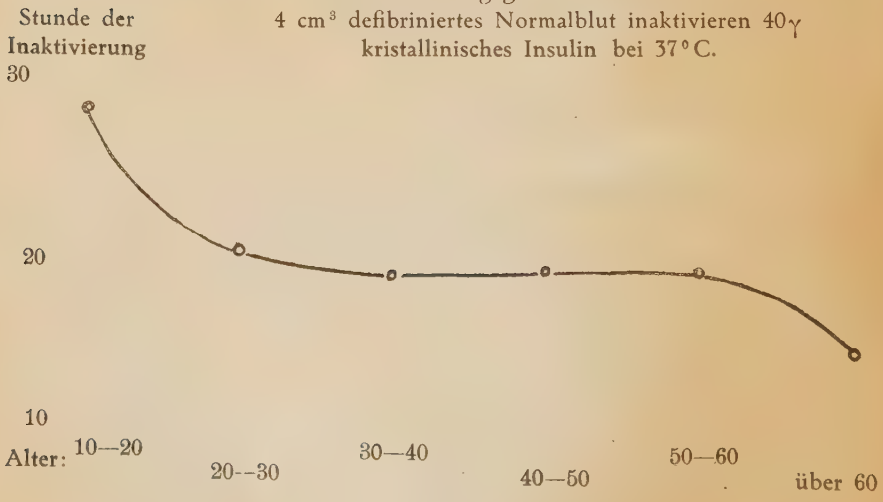
Geschlecht	Alter	Leuco	Stunde der Inaktivierung
♀	66	6400	18—24
♂	83	6400	14—17
♂	78	5800	17—20
♂	64	6500	15—18
♂	84	6100	15—18
♂	71	6900	20—24

Mittelwert: 18,3. Stunde.

Kurvenbild 2 veranschaulicht die zusammenfassende Wertung der Untersuchungen. Der wachsende und in der Entwicklung stehende Organismus zeigt die höchste Kontaktstundenzahl bis zur Inaktivierung, eine spät einsetzende und damit schwächere Wirkung der I. Z. K. Der erwachsene, reife Körper hält die Inaktivierungszeit in gleichmäßiger konstanter Höhe. Mit dem Absinken der Lebensfunktion, dem Eintreten des Alterns, der zunehmenden Neigung zum Abbau, nimmt auch die insulinzerstörende Kraft im Blut an Intensität zu.

Kurvenbild 2

Stunden-Wirkung der insulinzerstörenden Kräfte in ihrer Abhängigkeit vom Alter.



Die Schwankung der Inaktivierungsstunden zwischen den beiden Altersextremen, die geringeren insulinzerstörenden Kräfte bei Jugendlichen im Gegensatz zu der stärkeren Wirkung der I. Z. K. alter Leute, kann ihre Erklärung in einem Unterschied der Leukozytenzahl nicht finden, da Abweichungen der Leukozytenmenge nicht vorliegen.

Weitere Versuche bestätigten jedoch die stärkere Wirkung der I. Z. K. der korpuskulären Elemente des Blutes. Defibriniertes Normalblut wurde getrennt in Serum und Blutkörperchen. Während die Blutkörperchen das Insulin nach 8 Stunden zerstört hatten, wurde durch das Serum nach 30 Stunden der blutzuckersenkende Insulineffekt noch angezeigt. Das Vollblut derselben Versuchsperson inaktivierte in der 24ten Stunde. Dies gibt zu der Vermutung Anlaß, daß im Serum durch irgendeinen Stoff entweder das Insulin geschützt, oder aber die insulinzerstörenden Kräfte in ihrer Wirkung gehemmt werden. Es darf vielleicht die Wahrscheinlichkeit ausgesprochen werden, daß dieser auf die I. Z. K. einwirkende Stoff hormonalen Charakter trägt. Es wäre dann auch der unterschiedlichen Jugend- und Alters- Inaktivierung eine Erklärung gegeben, daß nämlich bei der starken hormonalen Tätigkeit des wachsenden, aufbauenden Organismus die Insulin — Inaktivierung unter dem Schutze der Hormone später eintritt und im Alter die absinkende Hormonproduktion der I. Z. K. eine stärkere Wirkung geben.

Die Tatsache, daß gerinnungshemmende Substanzen, wie etwa das Natriumfluorid in 1 %. Lösung alle lebenden Zellen tötet, die Gärungen aufhebt, die an das Leben gebunden sind, und ferner die Oxydation im defibrinierten Blut zum Schwinden bringt, gab Veranlassung zur Prüfung ihrer Einwirkung auf den Inaktivierungsprozeß [3]). Es zeigte sich, daß durch den Zusatz von Na-Fluorid in der Konzentration, die eine totale Hemmung der Hämoglykolyse hervorruft, die I. Z. K. keiner Änderung unterworfen war. Ein Leerversuch hatte die Haltbarkeit der Insulin-Phosphatpufferlösung mit dem Na-Fluorid erwiesen. Das Insulin-Blut-NaFl-Gemisch zeigte dieselbe Inaktivierungszeit an wie beim Normalversuch.

Zusammenfassung.

1. Das kristallisierte Insulin „Bonn“ wird durch den Kontakt mit defibriniertem Blut zerstört.
2. Das Blut gesunder Individuen in einer Menge von 4 cm^3 inaktiviert 40 γ Insulin in einem Zeitraum von 15 bis 32 Stunden.
3. Die Intensität der I. Z. K. des Normalblutes ist vom Alter des Blutspenders abhängig.
   Jugendliche unter 20 Jahren zeigen eine spätere Inaktivierungsstunde als das hohe Alter. Der Erwachsene bleibt in seiner Inaktivierungszeit auf einer zwischen den beiden Altersextremen liegenden Höhe.
4. Die korpuskulären Elemente des Blutes zeigen eine stärkere Wirkung der I. Z. K. als Serum und Vollblut.
5. Der Zusatz von Na-Fluorid in der Konzentration, die eine totale Hemmung der Hämoglykolyse hervorruft, ergibt keine Änderung der I. Z. K.

Literaturangaben.

1. L. Képinov et S. Petit-Dutaillis:
Aktion hyperglycémiante du sang de chien diabétique. Arch. Internat. Physiol. 1931. XXXIV, I.

2. M. Bürger u. H. Kohl:
Über kristallinisches Insulin. V. Mitteilung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1933. Bd. 174. S. 130.

Über kristallinisches Insulin. I. bis X. Mitteilung in:
Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
173, 431 (1933); 173, 439 (1933); 173, 452 (1933); 174, 118 (1933); 178, 270 (1935); 178, 282 (1935); 178, 396 (1935); 182, 550 (1936); 184, 77 (1937); 185, 212 (1937).

3. M. Bürger:
Untersuchungen über Hämoglykolyse I. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923. Bd. XXXI. H. $^1/_2$.

Zum Schlusse meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. M. Bürger für die freundliche Überlassung des Themas und Übernahme des Referates.

Lebenslauf.

Am 2. August 1912 wurde ich, Alfons Janning, als Sohn von Heinrich Janning und seiner Ehefrau Josefine geb. Kohlbecher zu Wittlich (Mosel) geboren. Nach 4 jährigem Besuch der Seminarübungsschule in Wittlich wurde mir weitere Schulausbildung auf der städtischen höheren Knabenschule und der Deutschen Oberschule in Aufbauform dortselbst zuteil, wo ich am 24. Februar 1932 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1932 begann ich an der Universität zu Bonn das medizinische Studium, das ich nach 3 Semestern in Münster fortsetzte, wo ich am 25. Juli 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Meinen klinischen Studien oblag ich in München und Bonn. Im Herbst 1937 unterzog ich mich in Bonn dem Staatsexamen.